



Безопасность и эффективность комбинации даклатасвир + софосбувир при моноинфекции, вызванной вирусом гепатита С генотипа 1

Stanislas Pol^{1,*}, Marc Bourliere², Sandy Lucier³, Christophe Hezode⁴, Celine Dorival³, Dominique Larrey⁵, Jean-Pierre Bronowicki⁶, Victor D.E. Ledinghen^{7,8}, Fabien Zoulim⁹, Albert Tran¹⁰, Sophie Metivier¹¹, Jean-Pierre Zarski¹², Didier Samuel¹³, Dominique Guyader¹⁴, Patrick Marcellin¹⁵, Anne Minello¹⁶, Laurent Alric¹⁷, Dominique Thabut¹⁸, Olivier Chazouilleres¹⁹, Ghassan Riachi²⁰, Valerie Bourcier²¹, Philippe Mathurin²², Veronique Loustaud-Ratti²³, Louis D'Alteroche²⁴, Isabelle Fouchard-Hubert²⁵, Francois Habersetzer²⁶, Xavier Causse²⁷, Claire Geist²⁸, Isabelle Rosa²⁹, Jerome Gournay³⁰, Eric Saillard³¹, Eric Billaud³², Ventzislava Petrov-Sanchez³³, Alpha Diallo³⁴, Helene Fontaine¹, Fabrice Carrat^{3,35},
от имени исследовательской группы ANRS/AFEF HEPATHER

¹ Universite Paris Descartes, AP-HP, Unite d'Hepatology, Hopital Cochin, INSERM U-1213 et USM20, Institut Pasteur, Paris, France; ² Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Saint Joseph, Marseille, France; ³ Sorbonne Universites, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Institut Pierre Louis d'epidemiologie et de Sante Publique (IPLESP UMRS 1136), F75012 Paris, France; ⁴ Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Henri Mondor, AP-HP, Universite Paris-Est, INSERM U955, Creteil, France; ⁵ Liver unit-IRB-INSERM1040, Hopital Saint Eloi, Montpellier, France; ⁶ Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Universitaire de Nancy, Universite de Lorraine, INSERM U954, Vandoeuvre-les-nancy, France; ⁷ Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Haut-Leveque, Pessac, France; ⁸ INSERM, U1053, Universite Bordeaux Segalen, Bordeaux, France; ⁹ Department of Hepatology, Hospices Civils de Lyon, INSERM U1052, Universite de Lyon, Lyon, France; ¹⁰ Digestive Centre, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, INSERM U1065-8, Nice, France; ¹¹ Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Purpan, Toulouse, France; ¹² Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalo-Universitaire, INSERM U823, Grenoble, France; ¹³ Centre Hepato-Biliaire, Hopital Paul Brousse, AP-HP, UMR-S785, Universite Paris-Sud, INSERM U785, Villejuif, France; ¹⁴ Liver Disease Unit, CHU Rennes, Universite de Rennes 1, INSERM U991, Rennes, France; ¹⁵ Department of Hepatology, Hopital Beaujon, AP-HP, Universite Paris-Diderot, INSERM CRB3, Clichy, France; ¹⁶ Department of Hepatology and Gastroenterology, Dijon University Hospital, Burgundy University, INSERM U866, France; ¹⁷ Internal Medicine-Digestive Department CHU Purpan, UMR152, IRD, Toulouse 3 University, France; ¹⁸ Department of Hepatology and Gastroenterology, Groupe Hospitalier Pitie-Salpetriere, AP-HP, Universite Pierre et Marie Curie Paris 6, INSERM UMR-S938, Paris, France; ¹⁹ Department of Hepatology, Hopital Saint-Antoine, AP-HP, Universite Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, France; ²⁰ Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Charles Nicolle, Rouen, France; ²¹ Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Jean Verdier, AP-HP, Universite Paris 13, Bondy, France; ²² Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Regional et Universitaire Claude Huriez, Lille, France; ²³ Department of Hepatology and Gastroenterology, CHU Limoges, U850 INSERM, Univ. Limoges, F-87000 Limoges, France; ²⁴ Unit of Hepatology, Hepatogastroenterologie, CHU Trousseau, 37044 Tours, France; ²⁵ Liver-Gastroenterology Department, CHU Angers, France; ²⁶ Inserm CIC-1434, Inserm 1110 et Pole Hepato-digestif des Hopitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France; ²⁷ Department of Hepatology and Gastroenterology, CHR La Source, Orleans, France; ²⁸ Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Regional, Metz, France; ²⁹ Department of Hepatology and Gastroenterology, Centre Hospitalier Intercommunal, Creteil, France; ³⁰ Department of Hepatology and Gastroenterology, Hopital Hotel-Dieu, Nantes, France; ³¹ Department of Gastroenterology, CHU de Pointe-a-Pitre, Guadeloupe, France; ³² Division of Infectious Diseases, University Hospital of Nantes, Nantes, France; ³³ ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-vih Hepatitis), Unit for Basic and Clinical Research on Viral Hepatitis, Paris, France; ³⁴ ANRS (France REcherche Nord&sud Sida-vih Hepatitis), Clinical Trial Safety and Public Health, Paris, France; ³⁵ Assistance Publique-Hopitaux de Paris, Hopital Saint-Antoine, Unite de Sante Publique, F-75012 Paris, France

Актуальность и цели. Мы приводим результаты лечения больных гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1, комбинацией софосбувир + даклатасвир в реальной клинической практике.

Методы. Исследование CO22 HEPATHER «Терапевтические возможности при гепатитах В и С: французская когорта» Национального агентства по исследованиям в области СПИДа и вирусных гепатитов (ANRS) включало многоцентровую наблюдательную когорту, в которую планировалось включить 15 000 пациентов с гепатитом С и 10 000 пациентов с гепатитом В. Мы отобрали всех участников ($n = 768$) с гепатитом С генотипа 1, которые начали прием софосбувира (400 мг/сут) и даклатасвира (60 мг/сут) до 1 октября 2014 г. с рибавирином (1–1,2 г/сут) или без него в течение 12 или 24 нед. Основным оцениваемым показателем была частота устойчивого вирусологического ответа через 12 нед. (УВО12), т. е. неопределяемая РНК HCV через 12 нед. после последнего приема препаратов. Недостающие данные по УВО12 были дополнены данными УВО24 ($n = 45$) или считались неудачей в лечении ($n = 18$).

Результаты. УВО12 был получен у 729 (95 %) из 768 пациентов в диапазоне от 92 (12 нед. софосбувир + даклатасвир) до 99 % (24 нед. софосбувир + даклатасвир + рибавирин). Частота УВО12 незначительно различалась между курсами 24 (550 из 574; 96 %) и 12 нед. (179 из 194; 92 %; $p = 0,0688$) и между схемами с рибавирином (165 из 169; 98 %) и без него (564 из 599; 94 %; $p = 0,0850$). У пациентов без цирроза частота УВО12 была выше 97 % независимо от длительности лечения и добавления рибавирина. У пациентов с циррозом частота УВО12 была выше при длительности лечения 24 нед., чем 12 нед. (423 [95 %] из 444 vs 105 [88 %] из 119; $p = 0,0054$).

Выходы. Комбинация софосбувир + даклатасвир дает высокую частоту УВО12 у пациентов с гепатитом С генотипа 1 с оптимальной длительностью лечения 12 нед. у пациентов без цирроза и 24 нед. — с циррозом. Количество пациентов, получавших рибавирин, было слишком мало, чтобы точно оценить его влияние.

Резюме. Комбинация противовирусных препаратов софосбувир + даклатасвир обеспечивает высокую частоту (95 %) эрадикации вируса у пациентов с HCV генотипа 1.

Ключевые слова: хронический гепатит С, лечение, софосбувир, даклатасвир, противовирусные препараты прямого действия, цирроз, тяжелый фиброз, генотип 1, когорта Hepather. Получено 10 мая 2016 г.; получено с поправками 24 августа 2016 г.; принято в печать 26 августа 2016 г.; доступно онлайн с 10 сентября 2016 г.

* Автор, ответственный за переписку. Адрес: Unite d'Hepatoologie, Hopital Cochin, 27 rue du faubourg Saint Jacques, 75679 Paris Cedex 14, France. Tel.: +33 1 58 41 30 01; fax: +33 1 58 41 30 15.

E-mail: stanislas.pol@aphp.fr (S. Pol).

Сокращения: 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ANRS — Национальное агентство по исследованиям в области СПИДа и вирусных гепатитов; EASL — Европейская ассоциация по изучению печени; HCV — вирус гепатита С; INSERM — Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований; PegIFN/RBV — пегилированный интерферон + рибавирин; ОШ — отношение шансов; ПППД — противовирусные препараты прямого действия; УВО — устойчивый вирусологический ответ; УВО4/12 — устойчивый вирусологический ответ через 4/12 нед. после окончания лечения.

По полученным данным, наиболее оптимальная длительность лечения по схеме софосбувир + даклатасвир без рибавирина составляет 12 нед. у пациентов без цирроза и 24 нед. — с циррозом.

Клиническое исследование № NCT01953458.

© 2016 European Association for the Study of the Liver.

Введение

Быстро развивающиеся возможности лечения гепатита С указывают на необходимость интенсивного скрининга гепатита С и расширения доступа к противовирусным препаратам, т. к. лечение позволяет добиться высокой частоты устойчивого вирусологического ответа (УВО). Согласно недавним рекомендациям Европейской ассоциации по изучению печени (EASL), противовирусная терапия может проводиться у всех больных хроническим гепатитом С.

С 2011 г. с появлением противовирусных препаратов прямого действия (ПППД) лечение хронического гепатита С значительно улучшилось.

Успехи в изучении жизненного цикла вируса и вирусных ферментов как потенциальных мишеней для лекарственного воздействия привели к разработке новых препаратов — ПППД. Это препараты, специфичные для генотипа 1 (ингибиторы протеазы NS3/NS4A), средства с более широким спектром (ингибиторы полимеразы NS5A и NS5B, или ингибиторы проникновения вируса), а также неспецифические противовирусные средства [1–5]. Препараты, доступные в 2016 г., относятся ко II поколению ингибиторов полимеразы NS5B (софосбувир, дасабувир), ингибиторам протеазы (симепревир, паритапревир, гразопревир) и ингибиторам комплекса репродукции NS5A (даклатасвир, ледипасвир, омбитасвир и элбасвир) [6, 7]. Они были одобрены, изучены в исследованиях [8–24], и их сочетания теперь рекомендуются для лечения хронического гепатита С [17, 18]. Сегодня активно публикуются результаты применения в реальной клинической практике комбинаций софосбувир + рибавирин [25] и софосбувир + симепревир [26–28]. Однако данных о применении комбинации софосбувир + даклатасвир у пациентов с гепатитом С генотипа 1 пока немного.

Мы впервые сообщаем результаты реальной клинической практики в когорте CO22 HEPATHER («Терапевтические возможности при гепатитах В и С: французская когорта») Национального агентства по исследованиям в области СПИДа и вирусных гепатитов (ANRS) для комбинации софосбувир + даклатасвир у пациентов с гепатитом С генотипа 1.

Пациенты и методы

Дизайн и участники исследования

CO22 HEPATHER «Терапевтические возможности при гепатитах В и С: французская когорта» ANRS — национальное многоцентровое проспективное наблюдательное когортное исследование с участием больных гепатитами В и С (исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, № NCT01953458). Когорта была соз-

дана в августе 2012 г. с основной целью — оценить эффективность и безопасность новых препаратов в реальной клинической практике и определить, у каких пациентов эти препараты наиболее эффективны. Предполагаемый размер выборки составлял 15 000 пациентов с хроническим гепатитом С и 10 000 пациентов с активным и неактивным хроническим гепатитом В. Медиана длительности наблюдения должна была составить 7 лет (при таком размере выборки исследование достигло бы 80%-й мощности), чтобы определить факторы, связанные с относительными рисками даже при редком контакте (< 10 %) и низкой частоте событий (1/1000/год). Перед включением в когорту у каждого пациента было получено письменное согласие на участие. Протокол был составлен в соответствии с Хельсинкской декларацией и французским законом о биомедицинских исследованиях; исследование одобрено этическим комитетом по защите личности (Париж, Франция) и французскими регулирующими органами.

HCV-положительными считались пациенты с положительным результатом теста на РНК HCV или антитела к HCV. Мы планировали включить по крайней мере 90 % пациентов с хроническим гепатитом С на момент набора (положительный результат на РНК HCV и антитела к HCV). Основным критерием исключения для HCV-положительных пациентов были сопутствующая ВИЧ-инфекция и лечение гепатита С на момент включения. Набор пациентов начался 6 августа 2012 г. в двух центрах и к сентябрю 2014 г. был расширен еще на 32 центра. Пациентов набирали последовательно при визитах в центр. Каждый центр имел целевое количество пациентов, которых нужно было набрать за день, исходя из мощности клиники. При визите с помощью специальной электронной системы собирались демографические, клинические (включая стадию фиброза и анамнез предыдущего лечения) и биологические данные пациента. Также брались пробы крови и мочи, которые хранились в централизованном биобанке (Cell&Co Biorepository, Франция). Регистрировались сведения по систематическим контрольным визитам (1 отчет в год) и сообщениям об отдельных событиях (таких, как смерть, гепатоцеллюлярный рак, начало терапии и др.). В апреле 2014 г. центрам были даны инструкции отдавать приоритет при включении пациентам с хроническим гепатитом С, которые должны были начать противовирусное лечение. Наблюдение было модифицировано, чтобы получить данные о РНК HCV в начале лечения (день 0), на 1, 2, 4, 12 и 24-й неделях, в конце лечения, на 4, 12 и 24-й неделях после последнего приема препаратов. Измерения РНК HCV проводились в каждом центре и различались в зависимости от оборудования (во Франции в основном Roche или Abbott) и порога определения (12 или 15 МЕ/мл). Все нежелательные явления записывались независимо от того, имели ли они потенциальное отношение к противовирусным препаратам. Кроме того, сообщалось об изменении дозы или отмене лечения. Исследование было наблюдательным, и выбор комбинации препаратов оставался на усмотрение лечащего врача.

К 8 сентября 2015 г. в когорту было включено 13 832 HCV-положительных пациентов, из которых 4836 получали лечение хотя бы одним ПППД, из них 4459 получали схему без интерферона. Мы отобрали всех пациентов с гепатитом С генотипа 1, начавших лечение комбинацией софосбувира (400 мг/сут) и даклатавира (60 мг/сут) с рибавирином (1–1,2 г/сут) или без него до 1 октября 2014 г., чтобы обеспечить достаточную информацию для наблюдения ($n = 768$). Мы не включали пациентов после трансплантации печени, участников других клинических исследований и пациентов, получавших другие ПППД (кроме ингибиторов протеазы I поколения) до начала лечения софосбувиrom и даклатавиrom. Диагноз цирроза основывался либо на результатах биопсии печени, либо на показателях жесткости печени ($\geq 12,5$ кПа по методике FibroScan® и/или $\geq 0,73$ по методике FibroTest®). В соответствии с предпола-

гаемой длительностью лечения и наличием в его составе рибавирина было выделено 4 группы пациентов. Длительность лечения и добавление рибавирина оставались на усмотрение лечащего врача.

Оцениваемые показатели

Основным оцениваемым показателем исследования был УВО на 12-й неделе (УВО12), т. е. отсутствие определяемой РНК HCV через 12 нед. после приема последнего препарата. Дополнительными показателями были отсутствие определяемой РНК HCV через 4 нед. после последнего приема препаратов (УВО4), преждевременная отмена лечения и нежелательные явления.

Статистический анализ

Настоящее исследование достигло точности 2 % для предполагаемого 90%-го УВО12 и имело мощность более 80 % для определения отношения шансов (ОШ) < 0,4 для факторов, связанных с УВО12, при контакте с этими факторами 30–70 %. Недостающие оценки УВО12 были дополнены с помощью оценок УВО24, если они были доступны ($n = 45$); если они были недоступны, такие случаи считались неудачей в лечении (18 пациентов: 5 человек умерли до оценки УВО12; 3 пациента, достигших ответа на 12-й неделе лечения, были в дальнейшем потеряны для наблюдения; 10 пациентов с УВО4, среди которых 3 сохраняли ответ через 4 нед. после последнего приема препаратов и 7 — не сохраняли). Доли сравнивались с помощью точного критерия Фишера, непрерывные переменные — с помощью критерия Манна—Уитни. Для сравнений со стратификацией по длительности лечения или содержанию рибавирина использовался критерий χ^2 Кокрана—Мантеля—Хэнзеля. Чтобы определить независимые исходные переменные, связанные с серьезными нежелательными явлениями (включая смерть), мы использовали точные модели логистической регрессии. Все непрерывные факторы были переведены в категориальные с помощью предопределенных порогов. Для каждого фактора оценивалась однофакторная точная логистическая модель. Первичный многофакторный анализ включал рибавирин (да или нет), длительность лечения (12 vs 24 нед.) и все факторы со значением $p < 0,10$ в однофакторном анализе. К остальным переменным со значением $p < 0,05$ применялось пошаговое исключение. Такая же аналитическая схема использовалась и у пациентов с циррозом. Кроме того, во избежание возможной ошибки показаний в анализе предикторов УВО12 мы предприняли анализ чувствительности, учитывая склонность к лечению рибавирином или лечению в течение 24 нед. (vs 12 нед.). Оценки склонности вычислялись с помощью значений ковариат в начале лечения, используя модели логистической регрессии. Предполагаемые вероятности применения рибавирина и лечения в течение 24 нед. были переведены в дискретные величины в квантилях и использовались как фактор стратификации в многофакторной логистической регрессии. Все анализы выполнялись с помощью программного обеспечения SAS 9.4 (SAS Institute Inc., США).

Роль спонсоров

Национальный институт здравоохранения и медицинских исследований (INSERM) и ANRS участвовали в разработке дизайна исследования, сборе, анализе и интерпретации данных и одобрении окончательного отчета. Спонсоры исследования, кроме INSERM—ANRS, не участвовали в разработке дизайна, сборе, анализе и интерпретации данных и написании отчета. FC имеет полный доступ ко всем данным в исследовании; SP и FC несли окончательную ответственность за решение подать работу на публикацию.

Результаты

К 1 октября 2014 г. 768 участников когорты с гепатитом С генотипа 1 начали прием софосбувира и даклатасвира; из них, по решению лечащего врача, 169 (22 %) принимали рибавирин и 599 (78 %) — не принимали (рис. 1). 194 (25 %) пациента получали лечение в течение 12 нед. и 574 (75 %) — в течение 24 нед. Различий по содержанию в схеме рибавирина не было ($p = 0,0886$). Характеристики пациентов приведены в табл. 1. Среди пациентов, получавших комбинацию софосбувир + даклатасвир в течение 12 нед., была ниже частота цирроза и было больше ранее не леченных пациентов, чем в группе, лечившейся 24 нед. или получавшей рибавирин.

УВО12 был получен у 729 (95 %) пациентов. Из 39 пациентов, не достигших УВО12, 32 (82 %) получали лечение более 8 нед. У 4 из них ни разу не было неопределяемой РНК HCV за время лечения, 6 — имели неопределяемую РНК HCV, но затем у них наблюдался прорыв вирусной нагрузки во время лечения, 22 — имели неопределяемую РНК HCV к концу лечения и испытали рецидив в период наблюдения. Остальные 7 (22 %) пациентов, не достигшие УВО12 и лечившиеся менее 8 нед., ни разу не имели неопределяемой РНК HCV во время лечения. Частота УВО12 колебалась от 92 % у пациентов, получавших софосбувир + даклатасвир в течение 12 нед., до 99 % у пациентов, получавших софосбувир + даклатасвир + рибавирин в течение 24 нед. (табл. 2). Значительных различий в частоте УВО12 не наблюдалось ни между пациентами, лечившимися 24 и 12 нед. (550 [96 %] из 574 vs 179 [92 %] из 194), стратифицированными по приему рибавирина (критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля χ^2 : $p = 0,0688$), ни между пациентами, принимавшими софосбувир + даклатасвир и софосбувир + даклатасвир + рибави-

рин (564 [94 %] из 599 vs 165 [98 %] из 169), стратифицированными по длительности лечения (критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля χ^2 : $p = 0,0850$). У пациентов без цирроза частота УВО12 была выше 97 % независимо от терапевтической группы. Среди пациентов с циррозом частота УВО12 была выше при длительности лечения 24 нед., чем 12 нед. (423 [95 %] из 444 vs 105 [88 %] из 119; критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля χ^2 по содержанию рибавирина: $p = 0,0054$). Различий в УВО12 между пациентами с генотипами 1а и 1б не было (критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля χ^2 по содержанию рибавирина и длительности лечения: $p = 0,5497$).

Однофакторный анализ выделил такие переменные, как предыдущее лечение, цирроз и уровень альбумина, для дальнейшей проверки в многофакторном анализе факторов, связанных с УВО12 (табл. 3). Отсутствие цирроза (vs его наличие), предшествующее лечение (vs его отсутствие) и уровень альбумина не менее 30 г/л (vs < 30 г/л) оставались независимыми предикторами УВО12.

Когда анализ повторили в подгруппе пациентов с циррозом, обнаружилась связь УВО12 с длительностью лечения (однофакторное ОШ для 24 vs 12 нед. 2,68; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 1,22–5,74; $p = 0,0138$) и с анамнезом предшествующего лечения (ОШ для ранее не леченных по сравнению с лечеными пациентами 0,24; 95% ДИ 0,11–0,54; $p = 0,0005$), но связи с приемом рибавирина не было (ОШ для содержащей рибавирин схемы vs несодержащей 2,35; 95% ДИ 0,81–9,35; $p = 0,1433$). Связь с длительностью лечения переставала быть значимой при коррекции по другим переменным (многофакторное скорректированное ОШ для 24 vs 12 нед. лечения 1,86; 95% ДИ 0,79–4,24; $p = 0,1671$).

Анализ со стратификацией по вероятности включения в схему рибавирина или получению 24-недельного

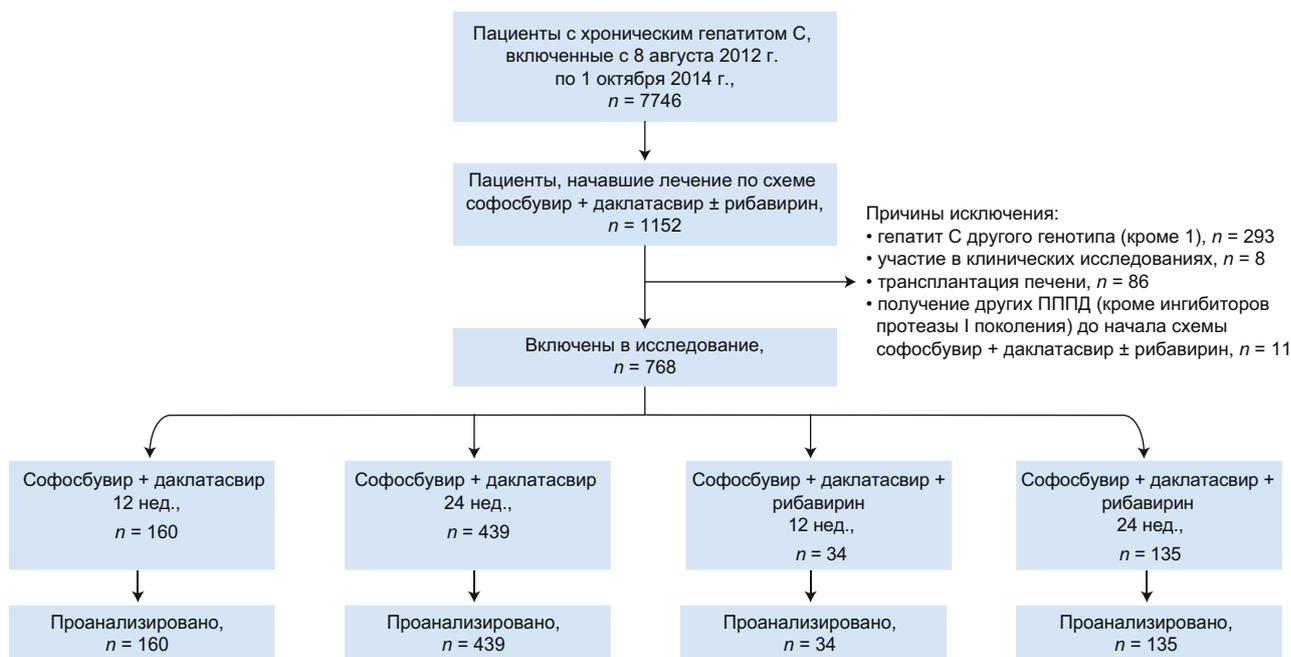


Рис. 1. Ход исследования

курса показал, что УВО12 более не был связан с предшествующим опытом лечения, в то время как связь с циррозом и уровнем альбумина оставалась в целом без изменений (см. разд. «Дополнительные материалы»).

Преждевременная отмена лечения имела место у 54 (7 %) участников и отмечалась чаще у пациентов, получавших рибавирин (критерий Кокрана—Мантеля—Хэнзеля χ^2 , стратифицированный по длительности ле-

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов в группах лечения

| | Софосбувир + даклатасвир | | Софосбувир + даклатасвир + рибавирин | | p |
|---|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|----------|
| | 12 нед., n = 160 | 24 нед., n = 439 | 12 нед., n = 34 | 24 нед., n = 135 | |
| Возраст, среднее \pm SD, лет | 61 \pm 11 | 60 \pm 10 | 60 \pm 11 | 57 \pm 9 | 0,0568 |
| Мужской пол | 100 (63) | 273 (62) | 26 (76) | 91 (67) | 0,2843 |
| ИМТ, кг/м ² | | | | | |
| < 18,5 | 5 (3) | 7 (2) | 1 (3) | 3 (2) | 0,2636 |
| 18,5–25 | 86 (54) | 202 (46) | 11 (32) | 74 (55) | |
| 25–30 | 47 (29) | 158 (36) | 16 (47) | 40 (30) | |
| \geq 30 | 22 (14) | 70 (16) | 6 (18) | 18 (13) | |
| Длительность хронического гепатита, среднее \pm SD, годы | 15 \pm 8 | 15 \pm 7 | 14 \pm 7 | 15 \pm 7 | 0,7043 |
| Генотип HCV | | | | | |
| 1a | 73 (46) | 210 (48) | 14 (41) | 84 (62) | 0,0224 |
| 1b | 83 (52) | 209 (48) | 18 (53) | 45 (33) | |
| 1 без подтипа | 4 (3) | 20 (5) | 2 (6) | 6 (4) | |
| Сахарный диабет | 20 (13) | 98 (22) | 4 (12) | 22 (16) | 0,0243 |
| Артериальная гипертензия | 53 (33) | 151 (34) | 12 (35) | 40 (30) | 0,7489 |
| Оценка по MELD, среднее \pm SD ^a | 8,2 \pm 3,2 | 8,5 \pm 4,0 | 7,4 \pm 2,4 | 9,2 \pm 4,3 | 0,0484 |
| Оценка по MELD < 13 ^a | 136 (91) | 356 (86) | 27 (96) | 100 (85) | 0,1936 |
| Цирроз печени | 94 (59) | 342 (78) | 25 (74) | 102 (76) | < 0,0001 |
| Класс В или С по Чайлду—Пью | 11 (20) | 38 (17) | 2 (29) | 11 (18) | 0,7227 |
| Оценка по MELD, среднее \pm SD | 8,9 \pm 3,6 | 8,7 \pm 4,1 | 7,6 \pm 2,6 | 9,5 \pm 4,5 | 0,0692 |
| Биопсия печени < 2 лет назад | 2 (2) | 19 (6) | 4 (16) | 8 (8) | 0,0497 |
| Биопсия печени \geq 2 лет назад | 46 (49) | 214 (63) | 14 (56) | 61 (60) | 0,1196 |
| Эластография (\geq 12,5 кПа) | 55 (59) | 237 (69) | 14 (56) | 58 (57) | 0,0370 |
| Fibrotest® (\geq 0,73) | 5 (5) | 23 (7) | 1 (4) | 13 (13) | 0,1752 |
| Декомпенсированный цирроз печени | 9 (6) | 30 (7) | 0 (0) | 9 (7) | 0,4987 |
| Класс В или С по Чайлду—Пью | 5 (71) | 13 (57) | 0 (0) | 7 (78) | 0,0573 |
| Оценка по MELD, среднее \pm SD | 12,8 \pm 4,3 | 11,5 \pm 3,2 | — | 13,4 \pm 5,1 | 0,5528 |
| Альбумин (< 30 г/л) ^b | 11 (7) | 39 (10) | 0 (0) | 8 (7) | 0,2223 |
| Протромбиновое время (< 70 %) ^c | 24 (16) | 59 (14) | 3 (10) | 26 (21) | 0,2256 |
| АсАТ (> 5 \times ВГН) ^d | 7 (4) | 57 (13) | 1 (3) | 21 (16) | 0,0015 |
| АлАТ (> 5 \times ВГН) ^e | 14 (9) | 58 (14) | 0 (0) | 18 (14) | 0,0397 |
| Гемоглобин (< 120 г/л у женщин или < 130 г/л у мужчин) ^f | 27 (17) | 81 (19) | 4 (12) | 18 (14) | 0,5404 |
| Анамнез лечения | | | | | |
| Нелеченные пациенты | 64 (40) | 48 (11) | 3 (9) | 11 (8) | < 0,0001 |
| Леченные пациенты, последнее лечение — PegIFN/RBV | 68 (43) | 172 (39) | 9 (26) | 64 (47) | |
| Леченные пациенты, последнее лечение — ИП I поколения/PegIFN/RBV | 28 (18) | 219 (50) | 22 (65) | 60 (44) | |
| Профиль ответа у ранее леченных пациентов | | | | | |
| Нет ответа | 65 (41) | 256 (58) | 17 (50) | 94 (70) | 0,1408 |
| Есть ответ ^g | 29 (18) | 119 (27) | 11 (32) | 27 (19) | |
| Неизвестно | 2 (1) | 16 (4) | 3 (9) | 3 (3) | |

Данные представлены в виде n (%), если не указано иное.

MELD — модель терминальной стадии болезни печени; SD — стандартное отклонение; АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАТ — аспаратаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ИМТ — индекс массы тела; ИП — ингибиторы протеазы.

^a Отсутствует у 61 пациента.

^b Отсутствует у 69 пациентов.

^c Отсутствует у 61 пациента.

^d Отсутствует у 20 пациентов.

^e Отсутствует у 16 пациентов.

^f Отсутствует у 19 пациентов.

^g Пациенты с отрицательным результатом РНК HCV при последнем лечении, включая 1 пациента с УВО, который заразился вновь.

Таблица 2. Вирусологический ответ в зависимости от схемы терапии

| | Софосбувир + даклатасвир | | Софосбувир + даклатасвир + рибавирин | | p |
|------------------------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|--------|
| | 12 нед., n = 160 | 24 нед., n = 439 | 12 нед., n = 34 | 24 нед., n = 135 | |
| Отрицательный результат на РНК HCV | | | | | |
| 2-я неделя | 31/140 (22) | 65/400 (16) | 6/31 (19) | 12/114 (11) | 0,0874 |
| 4-я неделя | 71/145 (49) | 207/426 (49) | 18/34 (53) | 37/131 (28) | 0,0002 |
| 12-я неделя | 135/154 (88) | 384/431 (89) | 31/32 (97) | 109/134 (81) | 0,0456 |
| 24-я неделя | | 418/428 (98) | | 130/132 (98) | 0,7408 |
| УВО4 | 128/133 (96) | 363/376 (97) | 24/26 (92) | 118/118 (100) | 0,0472 |
| УВО12 ^a | 147/160 (92) | 417/439 (95) | 32/34 (94) | 133/135 (99) | 0,0561 |
| УВО24 | 137/141 (97) | 335/344 (97) | 28/28 (100) | 109/109 (100) | 0,3386 |
| УВО12 у пациентов без цирроза | 65/66 (98) | 94/97 (97) | 9/9 (100) | 33/33 (100) | 0,7183 |
| УВО12 у пациентов с циррозом | 82/94 (87) | 323/342 (94) | 23/25 (92) | 100/102 (98) | 0,0152 |
| УВО12 у нелеченных пациентов | 56/64 (88) | 41/48 (85) | 3/3 (100) | 11/11 (100) | 0,7285 |
| УВО12 у леченных пациентов | 91/96 (95) | 376/391 (96) | 29/31 (94) | 122/124 (98) | 0,3140 |
| Последнее лечение | | | | | |
| PegIFN/RBV | 65/68 (96) | 166/172 (97) | 8/9 (89) | 63/64 (98) | 0,3653 |
| ИП I поколения/PegIFN/RBV | 26/28 (93) | 210/219 (96) | 21/22 (95) | 59/60 (98) | 0,5393 |
| Профиль ответа | | | | | |
| Нет ответа | 60/65 (92) | 245/256 (96) | 15/17 (88) | 92/94 (98) | 0,1352 |
| Есть ответ ^b | 29/29 (100) | 117/119 (98) | 11/11 (100) | 27/27 (100) | 0,9999 |
| Неизвестно | 2/2 (100) | 14/16 (88) | 3/3 (100) | 3/3 (100) | 0,9999 |
| УВО12 у пациентов с генотипом 1a | 69/73 (95) | 199/210 (95) | 13/14 (93) | 83/84 (99) | 0,2906 |
| УВО12 у пациентов с генотипом 1b | 74/83 (89) | 199/209 (95) | 17/18 (94) | 44/45 (98) | 0,1694 |

Данные представлены в виде n/N (%).

ИП — ингибиторы протеазы.

^a Недостающие данные по УВО12 были дополнены из данных по УВО24 у 45 пациентов. Если дополнить не удалось, эти случаи считались неудачей в лечении (18 пациентов).

^b Пациенты с отрицательным результатом на РНК HCV при последнем лечении, включая 1 пациента с УВО, который заразился повторно.

Таблица 3. Переменные, связанные с УВО12

| Переменная | Пациенты с УВО12, n/N (%) | Однофакторный анализ | | Многофакторный анализ | |
|--|------------------------------|----------------------|--------|-----------------------|--------|
| | | ОШ (95% ДИ) | p | ОШ (95% ДИ) | p |
| Схема с рибавирином ^a | | | | | |
| Нет | 564/599 (94) | Реф | | Реф | |
| Да | 165/169 (98) | 2,56 (0,9–10,05) | 0,0903 | 2,06 (0,70–8,23) | 0,2492 |
| Продолжительность лечения ^a | | | | | |
| 12 нед. | 179/194 (92) | Реф | | Реф | |
| 24 нед. | 550/574 (96) | 1,92 (0,91–3,91) | 0,0867 | 1,63 (0,71–3,60) | 0,2734 |
| Анамнез лечения | | | | | |
| Леченные пациенты | 618/642 (96) | Реф | | Реф | |
| Нелеченные пациенты | 111/126 (88) | 0,29 (0,14–0,61) | 0,0011 | 0,39 (0,17–0,89) | 0,0250 |
| Цирроз печени | | | | | |
| Нет | 201/205 (98) | Реф | | Реф | |
| Да | 528/563 (94) | 0,3 (0,08–0,86) | 0,0191 | 0,31 (0,08–0,94) | 0,0348 |
| Альбумин | | | | | |
| ≥ 30 г/л | 613/642 (95) | Реф | | Реф | |
| < 30 г/л | 48/57 (84) | 0,25 (0,11–0,64) | 0,0043 | 0,37 (0,15–0,99) | 0,0472 |
| Неизвестно | 68/69 (99) | 3,21 (0,52–133) | 0,3826 | 2,67 (0,42–112) | 0,5598 |

Реф — референсное значение.

^a Длительность лечения и рибавирин в составе схемы были включены в многофакторный анализ независимо от значения p в однофакторном анализе. Другие переменные со значением p < 0,1 в однофакторном анализе были включены в многофакторную модель и отбирались методом пошагового исключения.

чения: $p < 0,0001$) (табл. 4). Среди пациентов, которые прервали лечение, 43 (80 %) достигли УВО12 и 40 (93 %) лечились более 8 нед.; 11 (20 %) не достигли УВО12 и 4 (36 %) лечились более 8 нед. соответственно. За время наблюдения умерло 5 пациентов: 1 — через 6 нед. лечения от кровоизлияния в головной мозг (смерть сочли возможно связанной с лечением софосбувиром + даклатасвир); 2 — от терминальной стадии поражения печени (цирроз печени на 11-й неделе, печеночная энцефалопатия на 24-й неделе), 2 — от септического шока на 25-й и 29-й неделях соответственно; эти 4 смерти не сочли связанными с лечением. Другие серьезные нежелательные явления имели место у 78 (10 %) пациентов независимо от длительности лечения или содержания рибавирина в схеме. Шесть из этих нежелательных явлений сочли возможно связанными с лечением: 3 кардиологических (1 трепетание предсердий на 4-е сутки, связанное с приемом софосбувира + даклатасвира; 1 брадикардия на 1-е сутки, связанная с приемом софосбувира; 1 сердечная недостаточность на 20-е сутки после начала лечения, связанная с приемом рибавирина). Наиболее частыми нежелательными явлениями ($u \geq 10$ % пациентов) были астения, головная боль и бессонница. Однофакторный анализ выделил длительность лечения, декомпенсированный цирроз, протромбиновое время менее 70 % и сывороточный альбумин менее 30 г/л как потенциальные предикторы серьезных нежелательных явлений. Единственными двумя факторами, независимо связанными с серьезными нежелательными явлениями, были декомпенсированный цирроз (ОШ vs отсутствие декомпенсированного цирроза 3,48; 95% ДИ 1,56–7,51; $p = 0,0021$) и протромбиновое время менее 70 % (ОШ vs протромбиновое время < 70 % 2,20; 95% ДИ 1,17–4,02;

$p = 0,0135$). Следует отметить, что возраст, пол, время с момента диагноза гепатита С и цирроз не были связаны с серьезными нежелательными явлениями.

Обсуждение

Мы впервые сообщаем результаты лечения пациентов с гепатитом С, вызванным HCV генотипа 1, комбинацией софосбувир + даклатасвир в реальной клинической практике. Мы показали, что комбинация софосбувир + даклатасвир дает высокую частоту УВО12, а также обнаружили, что цирроз значительно повышает риск неудачи в лечении. Почти все пациенты без цирроза достигли УВО независимо от схемы терапии, и 12-недельный курс софосбувира и даклатасвира без рибавирина, по-видимому, можно считать терапевтической схемой выбора. С другой стороны, пациенты с циррозом нуждаются в оптимизации терапии, а более высокая частота УВО достигается при применении софосбувира и даклатасвира в течение 24 нед. Говоря о предикторах УВО12 у пациентов с циррозом, следует заметить, что 24-недельный курс незначительно превосходил 12-недельный при многофакторной коррекции по предшествующему лечению и добавлению к схеме рибавирина; это может объясняться небольшим количеством неудач в лечении и недостатком мощности. Также не отмечалось значительного увеличения УВО12 у пациентов с циррозом, получавших 12-недельное лечение по схеме софосбувир + даклатасвир + рибавирин, но в эту подгруппу было включено немного пациентов и нашему анализу не хватило мощности, чтобы сделать четкие выводы по этой подгруппе. Наши данные согласуются с результатами двойного

Таблица 4. Отмена лечения. Нежелательные явления и серьезные нежелательные явления в зависимости от схемы терапии

| | Софосбувир + даклатасвир | | Софосбувир + даклатасвир + рибавирин | | p |
|--|--------------------------|----------|--------------------------------------|----------|----------|
| | 12 нед. | 24 нед. | 12 нед. | 24 нед. | |
| Число пациентов | 160 | 439 | 34 | 135 | |
| Отмена лечения | 16 (10) | 9 (2) | 0 (0) | 29 (21) | < 0,0001 |
| Непереносимость или нежелательные явления | 8 (5) | 5 (1) | 0 (0) | 24 (18) | < 0,0001 |
| Другие причины | 8 (5) | 4 (1) | 0 (0) | 5 (4) | 0,0091 |
| Все нежелательные явления — любые (максимальная степень) | 97 (61) | 339 (77) | 24 (71) | 114 (84) | < 0,0001 |
| I степени | 48 (30) | 111 (25) | 15 (44) | 26 (19) | |
| II степени | 29 (18) | 151 (34) | 6 (18) | 65 (48) | |
| III степени | 10 (6) | 49 (11) | 2 (6) | 10 (7) | < 0,0001 |
| IV степени | 8 (5) | 25 (6) | 1 (3) | 13 (10) | |
| V степени | 2 (1) | 3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Смерть | 2 (1) | 3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0,6574 |
| Другие серьезные нежелательные явления | 10 (6) | 47 (11) | 2 (6) | 19 (14) | 0,1305 |
| Нежелательные явления (≥ 10 % в любой подгруппе) | | | | | |
| Астения | 33 (21) | 110 (25) | 9 (26) | 55 (41) | 0,0010 |
| Головная боль | 23 (14) | 96 (22) | 4 (12) | 21 (16) | 0,0899 |
| Бессонница | 8 (5) | 47 (11) | 2 (6) | 17 (13) | 0,0816 |
| Усталость | 14 (9) | 33 (8) | 5 (15) | 12 (9) | 0,4533 |
| Лейкопения | 3 (2) | 27 (6) | 2 (6) | 13 (10) | 0,0270 |
| Раздражительность | 5 (3) | 21 (5) | 2 (6) | 13 (10) | 0,0835 |
| Зуд | 1 (1) | 24 (5) | 5 (15) | 11 (8) | 0,0006 |
| Гипербилирубинемия | 3 (2) | 18 (4) | 2 (6) | 15 (11) | 0,0032 |

Данные представлены в виде n (%).

слепого контролируемого исследования Sirius во Франции, проведенного у пациентов с циррозом, которые не достигли ответа на предшествующее лечение пегилированным интерфероном и рибавирином (PegIFN/RBV) и PegIFN/RBV и ингибитором протеазы I поколения [29]. В этом исследовании частота нежелательных явлений была сходна в группе плацебо (82 %) и группе ледипасвира (или другого ингибитора неструктурного белка 5A [NS5A]) в сочетании с софосбувиром и рибавирином (87 %) или без него (85 %) в течение 12 нед. [29]. Исходы, по сообщениям пациентов, улучшились в обеих группах с рибавирином или без него по сравнению с плацебо во время и после лечения [30].

Удивительно, но мы обнаружили более низкую частоту УВО12 у нелеченных пациентов по сравнению с пациентами, ранее получавшими лечение. Анализ показал, что 184 (99 %) из 186 леченных пациентов, которые ранее отвечали на терапию против HCV-инфекции (с последующим рецидивом или прорывом), достигли УВО12 при схеме софосбувир + даклатасвир ($p < 0,0001$ по сравнению с 88 % УВО12 у 111 из 126 ранее не леченных пациентов). Однако пациенты, которые не отвечали на предыдущую терапию, также достигли более высокой частоты УВО12 по сравнению с нелеченными пациентами (412 [95 %] из 432 vs 111 [88 %] из 126; $p = 0,0057$). Это различие может быть обусловлено разными профилями отбора и анамнезом лечения или приверженностью у леченных и нелеченных пациентов.

Вирусологический анализ неудач в лечении пока недоступен, но в литературе уже появились первые соответствующие исследования [31]. Большинство вирусологических неудач было рецидивами, а не вирусологическими прорывами и, по-видимому, связано с устойчивыми штаммами вируса.

Наше исследование имело ряд ограничений. Во-первых, из-за обсервационного характера исследования невозможно сделать определенные выводы о превосходстве одной схемы над другой и, несмотря на наши усилия по контролю и несколько анализов чувствительности, нельзя исключить влияние вмешивающихся факторов. Во-вторых, число пациентов в 12-недельной группе с рибавирином было мало, как и общее количество наблюдаемых вирусологических неудач, что ограничивает мощность исследования и может повлиять на точность некоторых данных.

В заключение еще раз отметим, что в реальной клинической практике комбинация софосбувир + даклатасвир у пациентов с гепатитом С генотипа 1, трудно поддающихся лечению, дает высокую частоту УВО12. Цирроз значительно повышает риск неудачи в лечении. Схема софосбувир + даклатасвир без рибавирина в течение 12 нед. у пациентов без цирроза и в течение 24 нед. у пациентов с циррозом дает наибольшую частоту УВО. Число пациентов с циррозом, получающих рибавирин, было слишком мало, чтобы судить, может ли конкурировать 12-недельный курс софосбувира, даклатасвира и рибавирина с 24-недельным курсом без рибавирина в этой подгруппе.

Спонсоры

INSERM-ANRS (Национальное агентство по исследованиям в области СПИДа и вирусных гепатитов), Франция;

ANR (Национальное исследовательское агентство), Франция; DGS (Генеральное управление здравоохранением), Франция; MSD, США; Janssen, США; Gilead, США; Abbvie, США; BMS, США; Roche, Швейцария.

Уведомления

Спонсором исследования CO22 HEPATHER ANRS стали INSERM-ANRS; исследование проведено в сотрудничестве с Французской ассоциацией изучения печени (AFEF). Когорта получила поддержку от ANR (Национального исследовательского агентства), DGS (Генерального управления здравоохранением) и компаний MSD, Janssen, Gilead, Abbvie, BMS и Roche. Общественное и частное партнерство организовано с полной прозрачностью путем специфического контракта. Фармацевтические компании не участвовали в принятии научных решений.

Биологические образцы когорты хранились в Cell&Co Biorepository, Франция; временно ими занимался Центр биологических ресурсов Hôpitalier de l'Est Parisien (HUEP), больница Св. Антония, Париж, Франция.

Д-р Carrat имел полный доступ ко всем данным в исследовании; д-р Pol и д-р Carrat принимали решение о даче работы на публикацию.

Конфликты интересов

Д-р Hezode сообщил о получении гонораров от компаний Abbvie, BMS, Gilead, Janssen, MSD и Roche, не связанных с настоящей работой. Д-р Guyader сообщил о грантах и гонорарах от компаний Janssen, Gilead, MSD, Intercept, Abbvie и BMS, не связанных с настоящей работой. Д-р Samuel сообщил о других взаимодействиях с компаниями Astellas, BMS, Gilead, LFB, MSD, Novartis, Roche, Biotest и Abbvie, не связанных с настоящей работой. Д-р Billaud сообщил о гонорарах от компаний Gilead, BMS, ViiV Healthcare и MSD, не связанных с настоящей работой. Д-р Saillard сообщил о гонорарах от компании BMS, не связанных с настоящей работой. Д-р Carrat сообщил о грантах от ANRS (Национального агентства по исследованиям СПИДа и вирусных гепатитов) во время проведения исследования. Д-р Zoulim получал гонорары от компаний Abbvie, Gilead, Janssen, Bristol-Meyers Squibb и Merck. Д-р Fontaine получала гонорары от компаний Gilead, BMS, MSD, Abbvie и Janssen. Д-р Rosa получала гонорары от компаний Gilead, Abbvie, Janssen и BMS. Д-р Gournay сообщил о гонорарах от компаний Gilead Science и BMS во время проведения исследования. Д-р Bronowicki сообщил о грантах и гонорарах от компаний BMS, Gilead, MSD и Abbvie. Д-р Bourliere сообщил о гонорарах от компаний MSD/Merck, Gilead, Abbvie, Vertex, BMS, Janssen и Novartis. Д-р Chazoullieres сообщил о нефинансовой поддержке от компаний BMS и Abbvie. Д-р Mathurin сообщил о гонорарах от компаний Gilead, BMS, Abbvie, Janssen-Cilag и MSD, не связанных с настоящей работой. Д-р Metivier получала гонорары от компаний Gilead, BMS и Abbvie. Д-р Pol получил гонорары за консультирование и чтение лекций от компаний Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim,

Janssen, Gilead, Roche, MSD, Novartis, Abbvie и гранты от компаний Bristol-Myers Squibb, Gilead, Roche и MSD. Д-р Ledinghen сообщил о грантах и гонорах от компаний Gilead, BMS, Abbvie, Janssen и Merck. Д-р Loustaud-Ratti получала гонорары от компаний Gilead, Abbvie, BMS, MSD и Janssen. Д-р Causse сообщил о гонорах от компаний Abbvie, BMS, Gilead, Janssen-Cilag и Roche. Остальные авторы заявили об отсутствии конфликтов интересов в отношении финансирования и написания статьи.

Вклад авторов

Д-р Carrat имел полный доступ ко всем данным исследования и нес ответственность за целостность данных и точность их анализа. Pol, Fontaine, Carrat — концепция и дизайн исследования. Pol, Bourliere, Hezode, Larrey, Bronowicki, Ledinghen, Zoulim, Tran, Metivier, Zarski, Samuel, Guyader, Marcellin, Minello, Alric, Thabut, Chazouilleres, Riachi, Bourcier, Mathurin, Loustaud-Ratti, D'Alteroche, Hubert, Habersetzer, Causse, Geist, Rosa, Gournay, Saillard, Billaud, Fontaine — получение данных. Pol, Lucier, Dorival, Petrov-Sanchez, Diallo, Fontaine, Carrat — анализ и интерпретация данных. Pol, Fontaine, Carrat — написание черновика рукописи. Все авторы — критический пересмотр рукописи на важное интеллектуальное содержание. Lucier, Carrat — статистический анализ. Pol, Dorival, Petrov-Sanchez, Fontaine, Carrat — получение финансирования. Dorival, Petrov-Sanchez, Diallo, Carrat — административная, техническая и материальная поддержка. Pol, Petrov-Sanchez, Carrat — наблюдение и контроль за ходом исследования.

Благодарности

Мы благодарим участников исследования и врачей каждого участвующего центра. Мы благодарим INSERM-ANRS за финансовую поддержку и проведение исследования CO22 HEPATHER ANRS в сотрудничестве с Французской ассоциацией изучения печени (AFEF). Когорта получила поддержку от ANR (Национального исследовательского агентства), DGS (Генерального управления здравоохранением) и компаний MSD, Janssen, Gilead, Abbvie, BMS и Roche. Подробности об исследовании HEPATHER ANRS-AFEF см. в разд. «Дополнительные материалы».

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы к статье представлены в англоязычном приложении на сайте <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.08.021>.

Литература

[1] Gao M, Nettles RE, Belema M, Snyder LB, Nguyen VN, Fridell RA, et al. Chemical genetics strategy identifies an HCV NS5A inhibitor with a potent clinical effect. *Nature* 2010;465:96–100.

[2] Fridell RA, Qiu D, Wang C, Valera L, Gao M. Resistance analysis of the hepatitis C virus NS5A inhibitor BS-790052 in an in vitro replicon system. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:3641–3650.

[3] Sofia MJ, Bao D, Chang W, Du J, Nagarathnam D, Rachakonda S, et al. Discovery of a beta-d-2'-deoxy-2'-alfa-fluoro-2'-beta-C-methyluridine nucleotide prodrug (PSI-7977) for the treatment of hepatitis C virus. *J Med Chem* 2010;53:7202–7218.

[4] Bifano M, Hwang C, Oosterhuis B, Hartstra J, Grasela D, Tiessen R, et al. Assessment of pharmacokinetic interactions of the HCV NS5A replication complex inhibitor daclatasvir with antiretroviral agents: ritonavir-boosted atazanavir, efavirenz and tenofovir. *Antivir Ther* 2013;18:931–940.

[5] Bifano M, Sevinsky H, Hwang C, Kandoussi H, Jiang H, Grasela D, et al. Effect of coadministration of daclatasvir on the pharmacokinetics of combined oral contraceptive containing ethinyl estradiol and norgestimate. *Antivir Ther* 2014;19:511–519.

[6] Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, Ding X, Svarovskaia E, Symonds WT, et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C. *N Eng J Med* 2013;368:34–44.

[7] Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hassanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Eng J Med* 2014;370:211–221.

[8] Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Eng J Med* 2013;368:1878–1887.

[9] Jacobson IL, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Eng J Med* 2013;368:1867–1877.

[10] Zeuzem S, Dusheiko GM, Salupere R, Mangia A, Flisiak R, Hyland RH, et al. Sofosbuvir and ribavirin in HCV genotypes 2 and 3. *N Eng J Med* 2014;370:1993–2001.

[11] Nelson DR, Cooper JN, Lalezari JP, Lawitz E, Pockros PJ, Gitlin N, et al. All-oral 12 week treatment with daclatasvir plus sofosbuvir in patients with hepatitis C virus genotype 3 infection: ALLY-3 phase III study. *Hepatology* 2015;61:1127–1135.

[12] Sulkowski MS, Naggie S, Lalezari J, Fessel WJ, Mounzer K, Shuhart M, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C in patients with HIV coinfection. *JAMA* 2014;312:353–361.

[13] Rockstroh JK, Puoti M, Rodriguez-Torres M, et al. Sofosbuvir and ribavirin therapy for the treatment of HIV/HCV coinfecting patients with HCV GT 1–4 infection: the photon 1 and 2 trials. *Hepatology* 2014;60S:87A(A195).

[14] Molina JM, Orkin C, Iser DM, Zamora FX, Nelson M, Stephan C, et al. Sofosbuvir plus Ribavirin for treatment of hepatitis C virus in patients coinfecting with HIV (PHOTON-2): a multicentre, open-label, non-randomised study. *Lancet* 2015;385:1098–1106.

[15] Wyles D, Ruane P, Sulkowski M, Dieterich D, Luetkemeyer A, Morgan F, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in patients coinfecting with HIV-1. *N Eng J Med* 2015;373:714–725.

[16] Charlton M, Gane E, Manns MP, Brown Jr RS, Curry MP, Kwo PY, et al. Sofosbuvir and ribavirin for treatment of compensated recurrent hepatitis virus infection after liver transplantation. *Gastroenterology* 2015;148:108–117.

[17] AASLD HCV guidance: Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. <http://www.hcvguidelines.org>.

[18] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2015. Available at: www.easl.eu/research/owcontributions/clinical-practice-guidelines/detail/recommendations-on-treatment-of-hepatitis-C, 2015.

[19] Chulanov V, Zhdanov K, Kersey K, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of Russian patients with chronic HCV genotype 1 or 3 infection. *Hepatology* 2014;60S:134A(A982).

[20] Ruane PJ, Ain D, Stryker R, Meshrekey R, Soliman M, Wolfe PR, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of chronic geno-

type 4 hepatitis C infection in patients of Egyptian ancestry. *J Hepatol* 2015;62:1040–1046.

- [21] Doss W, Shiha G, Hassany M, Soliman R, Fouad R, Khairy M, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for treating Egyptian patients with hepatitis genotype 4. *J Hepatol* 2015;63:581–585.
- [22] Honer Zu Siederdisen C, Maasoumy B, Deterding K, Port K, Sollik L, Mix C, et al. Eligibility and safety of the first IFN-free therapy against hepatitis C in a real-world setting. *Liver Int* 2015;35:1845–1852.
- [23] Fontana RJ, Hughes EA, Bifano M, Appelman H, Dimitrova D, Hindes R, et al. Sofosbuvir and daclatasvir combination therapy in a liver transplant recipient with severe recurrent cholestatic hepatitis C. *Am J Transplant* 2013;13:1601–1605.
- [24] Pellicelli AM, Montalbano M, Lionetti R, Durand C, Ferenci P, D'Offizi G, et al. Sofosbuvir plus daclatasvir for post-transplant recurrent hepatitis C: potent antiviral activity but no clinical benefit if treatment is given late. *Dig Liv Dis* 2014;46:923–927.
- [25] Leroy V, Dumortier J, Coilly A, Sebah M, Fougerou-Leurent C, Radenne, et al. Efficacy of Sofosbuvir and Daclatasvir in patients with fibrosing cholestatic hepatitis C after liver transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1993–2001.
- [26] Dieterich D, Bacon B, Flamm S, et al. Evaluation of sofosbuvir and simeprevir-based regimens in the TRIO network: academic and community treatment of a real-world, heterogeneous population. *Hepatology* 2014;S60:55A(A46).
- [27] Reddy J, Lim JK, Kuo A, Di Bisceglie AM, Vargas HE, Galati JS, et al. All oral HCV therapy is safe and effective in patients with decompensated cirrhosis: interim report from the HCV-Target real world experience. *J Hepatol* 2015;S62:S183(A007).
- [28] Saxena V, Koraihy FM, Sise M, Lim JK, Chung RT, Liapakis A, et al. Safety and efficacy of sofosbuvir-containing regimens in hepatitis C infected patients with reduced renal function: real-world experience from HCV-Target. *J Hepatol* 2015;62:S263(LP08).
- [29] Bourliere M, Bronowicki JP, de Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomized, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015;15:397–404.
- [30] Younossi ZM, Stepanova M, Pol S, Bronowicki JP, Carrieri MP, Bourliere M. The impact of ledipasvir/sofosbuvir on patient-reported outcomes in cirrhotic patients with chronic hepatitis C: the SIRIUS study. *Liver Int* 2015. <http://dx.doi.org/10.1111/liv.12886>.
- [31] Hezode C, Chevaliez S, Scoazec G, Soulier A, Varaut A, Bouvier-Alias M, et al. Retreatment with sofosbuvir and simeprevir of patients with hepatitis C virus genotype 1 or 4 who previously failed a daclatasvir-containing regimen. *Hepatology* 2016;63:1809–1816.